

2014/5/30A

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患等克服研究事業

(難治性疾患等政策研究事業 (移植医療基盤整備研究分野))

腎移植患者の HTLV-1 感染と HAM 発症に関する研究

(H26-難治等(免)-指定-113)

平成 26 年度 総括研究報告書

研究代表者 湯沢 賢治

平成 27(2015)年 3 月

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患等克服研究事業

(難治性疾患等政策研究事業 (移植医療基盤整備研究分野))

腎移植患者の HTLV-1 感染と HAM 発症に関する研究

(H26-難治等(免)-指定-113)

平成 26 年度 総括研究報告書

研究代表者 湯沢 賢治

平成 27(2015)年 3 月

# 目 次

研究要旨.....	1
研究目的.....	2
研究方法	
1. HTLV-1 感染症について.....	3
2. HAM 患者レジストリによる全国疫学調査から腎移植における HAM の臨床的特徴.....	3
3. HTLV-1 陽性ドナーからの生体腎移植により術前陰性レシピエントに発症する HAM....	4
4. 日本移植学会の腎移植登録からの解析.....	4
5. 今後の課題.....	5
研究結果.	
I. HTLV-1 感染症について.....	5
II. HAM 患者レジストリによる全国疫学調査から腎移植における HAM の臨床的特徴.....	7
III. HTLV-1 陽性ドナーからの生体腎移植により術前陰性レシピエントに発症する HAM.	13
IV. 日本移植学会の腎移植登録からの解析.....	14
V. 今後の課題.....	15
考察.....	18
結論.....	20
健康危険情報.....	20
研究発表.....	20
厚生労働省「Press Release」.....	23
日本移植学会・日本臨床腎移植学会 「腎移植における HTLV-1 感染に関する注意喚起」.....	24

# 厚生労働科学研究費補助金

## 難治性疾患等克服研究事業

### (難治性疾患等政策研究事業 (移植医療基盤整備研究分野))

#### 総括研究報告書

#### 腎移植患者の HTLV-1 感染と HAM 発症に関する研究

研究代表者	湯沢 賢治	国立病院機構水戸医療センター 臨床研究部
研究分担者	松岡 雅雄	京都大学ウイルス研究所 ウィルス学
	山野 嘉久	聖マリアンナ医科大学 難病治療研究センター
	市丸 直嗣	大阪大学大学院 先端移植基盤医療学寄附講座
	錦戸 雅春	長崎大学病院 血液浄化療法部
	柴垣 有吾	聖マリアンナ医科大学 腎臓・高血圧内
	杉谷 篤	国立病院機構米子医療センター 外科
	中村 信之	福岡大学 泌尿器科
	三重野牧子	自治医科大学 医学情報センター
研究協力者	山内 淳司	聖マリアンナ医科大学 腎臓・高血圧内科

#### 研究要旨

ヒト T 細胞白血病ウイルス 1 型 (HTLV-1) 感染者は、我が国に 100 万人以上存在し、感染者の一部に極めて深刻な難治性疾患である HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) を引き起こす。しかし、一般的に HTLV-1 感染からの発病は ATL5%、HAM0.25%程度とされ、更に、感染から発病までは 50 年程度と考えられていたため、腎移植は禁忌とはされて来なかった。

しかし、全国規模の HAM 患者レジストリ「HAM ねっと」の登録患者 383 名を対象とした疫学調査研究結果から、感染者をドナーとする 生体腎移植により、移植前に HTLV-1 未感染の生体腎移植レシピエントが HTLV-1 に新規に感染し、腎移植後数年以内 (早いものでは 1 年以内) に難治性疾患である HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) を通常の発症率に比べ高い割合で発症していること、発症後数年 (早いものでは 1 年以内) で急速に重篤な状態 (歩行困難) に進行する傾向があることが明らかになった。

日本移植学会の臨床腎移植登録で、2000 年から 2013 年の腎移植症例の中で、HTLV-1 感染と HAM 発症の危険群として、D(+) → R(-) 23 症例、D(+) → R(+) 44 症例、D(-) → R(+) 96 症例あることが明らかになり、今後、これらの症例の詳細な解析が必要であることが明らかになり、今後、解析すべき事項を検討した。次年度以降、これらの解析結果から、腎移植における HTLV-1 感染に関する指針の作成が望まれた。

## A. 研究目的

これまで、一般的にヒト T 細胞白血病ウイルス 1 型 (HTLV-1) 感染からの発病は成人 T 細胞白血病 (ATL) が 5%、HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) が 0.25% 程度とされ、更に、感染から発病までは 50 年程度と考えられていたため、腎移植は禁忌とはされてこなかった。また、特に東日本では、HTLV-1 感染自体が希であり、日常診療上、あまり注意が払われていないことも事実であった。

しかし、2014 年秋に厚生労働科学研究による班研究「厚生労働科学研究委託費難治性疾患実用化研究事業、研究代表者：山野嘉久聖マリアンナ医科大学難病治療研究センター准教授」によって、次の 2 点が明らかになった。1, HTLV-1 感染者をドナーとする 生体腎移植により、移植前に HTLV-1 未感染の生体腎移植レシピエントが HTLV-1 に新規に感染し、腎移植後数年以内 (早いものでは 1 年以内) に難治性疾患である HAM を通常の発症率に比べ高い割合で発症している。2, 更に、発症後数年 (早いものでは 1 年以内) で急速に重篤な状態 (歩行困難) に進行する傾向がある。

腎移植後の免疫抑制状態によって、他のウイルス性疾患で移植後に顕著化することはあり、一般的な HTLV-1 感染症の臨床経過とは異なる可能性は否定できない。また、一方、日本移植学会登録委員会 (委員長：湯沢賢治) が行なっている臨床腎移植登録のデータでは、2013 年の生体腎移植症例で、HTLV-1 陽性者 (HTLV-1(+)) は、レシピエントで 1.1% (検査された 1009 人中 15 人)、ドナーで 0.4% (検査された 1017 人中 6 人) 報告されている。更

に、レシピエントで 6.8%、ドナーで 2.7% が検査さえ実施されていない。

HTLV-1(+)ドナーから HTLV-1(-)レシピエントへの腎移植においての前記のような HAM 発症のみならず、移植前からの HTLV-1(+)レシピエント (HTLV-1 キャリア) での免疫抑制状態での HAM 発症は報告はされていないが、危惧されるものである。

これらの腎移植患者の HTLV-1 感染と HAM 発症に関する大規模疫学研究はされておらず、今後の腎移植医療の発展のためには、腎移植全症例のドナーとレシピエントでの HTLV-1 感染の実態調査が必要である。

今年度は限られて研究期間なので、日本移植学会登録委員会が行なっている臨床腎移植登録のデータを用いて、2000 年から 2013 年の腎移植症例から、HTLV-1(+)ドナーから HTLV-1(-)レシピエントへの腎移植症例、HTLV-1(+)ドナーから HTLV-1(+)レシピエントへの腎移植症例、HTLV-1(-)ドナーから HTLV-1(+)レシピエントへの腎移植症例をピックアップし、これらの症例数を明らかにする。

今年度の限られた解析結果からでも、腎移植医療を安全に維持するために、今年度の調査終了時点で、本研究の成果としての提言を行なう。また、今年度以降に、腎移植患者の HTLV-1 感染と HAM 発症に関する研究として、腎移植後の早期の発症に至る過程、重症化のメカニズムなど、全貌を明らかにするため、ウイルス量の測定など、ウイルス学的な詳細な検討項目を検討し、次年度の本研究テーマの継続研究につなげる。

## B. 研究方法

### 1. HTLV-1 感染症について

臓器移植を専門とする医師にはとって、HTLV-1 感染症は身近なものでなく、特に東日本では、そもそも一般的にも関わることが希であるため、本研究に先立ち、これまでの HTLV-1 感染症についての知見を本研究の研究代表者と研究分担者で共有するため、HTLV-1 感染症について概説した。

### 2. HAM 患者レジストリによる全国疫学調査から腎移植における HAM の臨床的特徴

全国で HAM と診断された患者を対象とする HAM 患者レジストリ「HAM ねっと」(<http://hamtsp-net.com/>)を、平成 24 年 3 月から開設している。HAM ねっとに登録され、年 1 回の電話での聞き取り調査を平成 24 年度から平成 26 年度にわたり参加した 383 名の患者データについて解析した結果から、経過に関するデータについて抽出した。なお、聞き取り調査での質問内容は以下の通りである。

- A) 患者の属性(氏名、生年月日、出身地、診断時期、発症時期、家族構成、家族歴、既往歴、合併症の有無等)。尚、家族歴については、配偶者、第 1 度近親者(父母、兄弟、姉妹、子供)、第 2 度近親者(祖父母、おじ・おば、甥・姪、孫)に分類して聞き取りを行った。
- B) 生活環境および生活状況(同居家族職業、雇用形態、公的支援受給状況、各種制度への加入状況、障害者手帳の受領状況等)
- C) IPEC-1(高いほど歩行障害度が高い)
- D) 納の運動障害重症度: OMDS(0~13、高いほど運動障害度が高い)。OMDS の経年変化を評価する際はグレード 1 から 2

および 2 から 1 への変動は「変化なし」とした。

- E) OABSS(過活動膀胱症状質問票、0~15 点、高いほど悪い)
- F) ICIQ-SF(尿失禁 QOL 質問票、0~21 点、高いほど悪い)
- G) I-PSS(国際前立腺症状スコア、0~35 点、高いほど悪い)
- H) N-QOL(夜間頻尿 QOL 質問票、100 点満点、各質問項目の素点(0~4 点)は高いほど QOL が低い。ただし、総得点は各質問回答の点数を反転し、最も高い QOL が 100 点になるよう算出されており、総得点が高いほど QOL が高くなる)
- I) HAQ(関節リウマチの生活機能評価、Health Assessment Questionnaire、HAQ-DI(Disability Index)は、8 項目(着衣と身繕い、起立、食事、歩行、衛生、動作、握力、その他)に分類された 20 設問に 0~3 点で回答し、各項目の中の最高点を求め、その平均点を算出する。点数が高いほど身体機能障害が重症となる)
- J) SF-36(健康関連 QOL 尺度 MOS 36 Item Short-Form Health Survey、8 つの下位尺度得点について、日本人の国民標準値を 50、標準偏差を 10 としたスコアリング得点)
- K) 服薬治療状況: ステロイド内服、ステロイドパルス、インターフェロンの投薬治療状況について、初回調査時点(1 年目)の治療状況と、2 年目以降は各調査時点でのそれぞれ過去 1 年分の服薬治療状況。
- L) その他 HAM の症状等: HAM の初発症状や症状発現時の年齢、発症要因と思われる事項(輸血歴等)等も含む。

名義尺度の独立性の検定には  $\chi^2$  検定を、2 群の平均値の比較は t 検定を、3 群

以上の平均値の比較には一元配置分散分析を、経年的な比較には対応のある t 検定もしくは反復測定による一元配置の分散分析を実施した。統計分析は IBM SPSS Statistics 22 を用い、有意水準は両側 5% とした。

### 3. HTLV-1 陽性ドナーからの生体腎移植により術前陰性レシピエントに発症する HAM

対象は、2000 年から 2013 年の間に本邦で施行した生体腎移植症例とした。

1)D+/R-生体腎移植後のレシピエントの HAM 発症率(= HAM 発症者数÷D+/R-生体腎移植症例数) : HAM 発症者数は、本学で施行している「HAM 患者を対象とした診断・治療の実態及びその経過に関する観察研究」(承認番号 : 第 2044 号)をもとに把握した D+/R-生体腎移植後の HAM 症例数とした。D+/R-生体腎移植症例数は、雑誌「移植」に報告されている腎移植臨床登録集計報告(日本移植学会)をもとに推定した。D+生体腎移植症例数は公表されているが、そのうちの D+/R-生体腎移植症例数は公表されていないため、当施設では把握できなかった。そこで、公表されている D+生体腎移植症例数を代用した(推定発症率①)。また、上記報告にはドナーの術前 HTLV-1 抗体検査未実施または不明例が多数存在すること、本学で把握している HAM 症例のドナーが D+生体腎移植症例として上記学会に報告されているかは不明であることから、発症率の算出に用いるべき真の D+生体腎移植症例数は公表値よりも多い可能性があるため、真の D+生体腎移植症例数を以下のように推定した。日本人の HTLV-1 感染率は男性 0.66%、

女性 1.02%と報告されており(Satake M., et al. J Med Virol. 84:327,2012)、生体腎移植ドナーの男女比は概ね 2:3 であることから、HTLV-1 抗体検査未実施または不明例の HTLV-1 感染率を 0.88% (=  $0.66 \times 0.4 + 1.02 \times 0.6$ )として推定 D+症例数を算出した。推定 D+症例数と公表されている D+生体腎移植症例数の和を真の D+生体腎移植症例数とした(推定発症率②)。

2)D+/R-生体腎移植後のレシピエントの HAM の特徴 : 本学で把握している該当症例の特徴(移植から HAM 発症までの期間、HAM の経過、納の運動障害重症度(OMDS))を抽出した。

### 4. 日本移植学会の腎移植登録からの解析

腎移植については、日本移植学会および日本臨床腎移植学会により、web システムを用いた登録がなされており、2014 年末時点で登録症例数は 3 万例を超えている。ATLA 抗体については、「初回詳細登録」の感染症検査の画面で、レシピエントとドナーについての情報を入力する。選択肢は、「+」「±」「-」「ND(検査未施行)」「不明」であり、必須項目であるため必ず登録することになっている。web システムに移行する前から、ATLA 抗体についての調査はなされており、レシピエントについては 1992 年頃から、ドナーについては 1999 年頃から、登録がおこなわれている。

本研究では、すでに登録されているデータについて、レシピエントあるいはドナーで ATLA 抗体陽性症例がどの程度存在するか、また、ドナーとレシピエントの組み合わせの頻度について集計した。さらに、追跡調査で HTLV-1 による HAM の発症

についての記載がどの程度あるのかを調べた。対象としては2000～2013年に実施された腎移植のうち、施設から腎移植実施に関する症例登録がおこなわれた生体腎13,639例および献腎2,424例とした。

## 5. 今後の課題

腎移植患者におけるHAMは、2014年秋に発表された厚生労働科学研究による班研究（研究代表者：山野嘉久）により、腎移植後早期に発症し重症化する可能性が指摘されている。このため、腎移植においてHTLV-1抗体陽性のドナーあるいはレシピエントの、HAMやATLの発症率・患者生存率・移植腎生着率などを、十分に検討する必要がある。これらは、ドナーあるいはレシピエントがHTLV-1抗体陽性であった場合の、腎不全療法選択を左右する重要な項目でもある。

腎移植患者のHTLV-1感染とHAM発症に関する現状を明らかにし、発症リスクなどを詳細に検討する。腎移植医療をより安全なものとするために求められる今後の検討項目を考察する。

### (倫理面への配慮)

本研究で実施する腎移植登録データからのHTLV-1感染症例の解析は、全国の腎移植施設から登録されたレシピエントとドナーの医療情報を用いるが、登録情報はWEB上で入力する時点で完全に匿名化されており、個人を特定できるデータは存在せず、個人のデータを直接扱うことはない。登録データの解析においては、厚生労働省・文部科学省合同の「疫学研究に関する倫理指針」（2002年6月）・厚生労働省の「臨床研究に関する倫理指針」（2003

年7月）と「日本移植学会の倫理指針」（2014年9月）を拵遵守して行う。

## C. 研究結果

### I. HTLV-1 感染症について

ヒトT細胞白血病ウイルス1型(human T-cell leukemia virus type 1: HTLV-1)は、病原性ヒトレトロウイルスであり、現在、日本では約100万人が感染していると推定されている。HTLV-1は感染細胞を介してのみ感染が成立するという特性を有している。このためHTLV-1は生体内で感染細胞の増殖を促進し感染細胞を増やす。生きた感染細胞が移入される条件（輸血・移植・針刺し事故）では感染の危険性を考える必要がある。

### 1. HTLV-1 のウイルス学的特性

HTLV-1は旧世界ザルに感染しているサルT細胞白血病ウイルス1型(STLV-1)が約5-2万年前にヒトに侵入したものであると推定されている。現在、主な病原性ヒトレトロウイルスとしては、HTLV-1とヒト免疫不全ウイルス(human immunodeficiency virus: HIV)が知られている。HTLV-1、HIVともにCD4陽性Tリンパ球を標的としているが、HTLV-1が感染CD4陽性T細胞を増加させるのに対して、HIVはCD4陽性T細胞を減少させる。HIV-1がウイルス粒子と感染細胞で感染するのに対してHTLV-1は感染細胞を介してのみ感染する(図1)。

このためHTLV-1は生体内で感染細胞を増やすという戦略を取っている。HTLV-1の新規感染は逆転写酵素阻害薬などの抗ウイルス薬で阻害できるが、慢性期における感染細胞数(プロウイルス量)

は、これらの抗ウイルス薬では減少しない。

これは一旦感染が成立すると感染細胞の増殖が主になるためであると考えられている。HTLV-1 は 1) 母児感染 (主に母乳を介する)、2) 性行為感染、3) 輸血の 3つの感染経路で感染するが、いずれの場合も生きた感染細胞が必須である。例えば、母乳を凍結融解処理すると感染細胞が死滅するため感染は成立しない。感染後、HTLV-1 は de novo 感染 (infectious spread) と感染細胞の増殖 (mitotic spread) で感染細胞を増やすが、感染直後は de novo 感染が起こるものの、慢性期では感染細胞の増殖が主であると推定されている (図 2)。

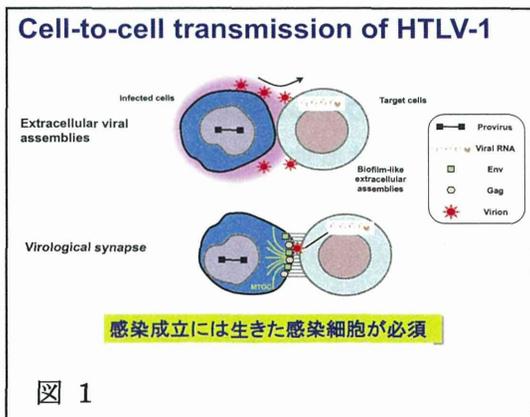


図 1

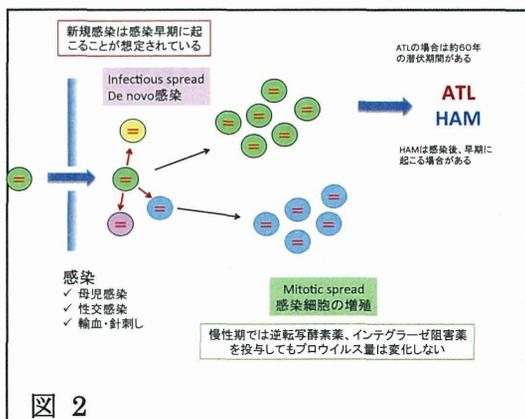


図 2

## 2. HTLV-1 の分子生物学

HTLV-1 は他のレトロウイルスと同様

に両端に long terminal repeat (LTR)、プロウイルス内部に gag, pol, env という構造遺伝子を有する (図 3)。HTLV-1 は env と 3'側 LTR の間に pX 領域が存在し、p12, p13, p30, tax, rex, HTLV-1 bZIP factor (HBZ) という調節遺伝子、アクセサリ遺伝子をコードしている。Tax は 5'側 LTR からのセンス鎖のウイルス遺伝子の転写を活性化すると共に細胞因子と相互作用して、NF- $\kappa$ B、AP-1、NFAT などの転写経路の活性化、p53 の機能抑制を引き起こす (図 3)。一方、HBZ は感染細胞の増殖に重要であることが報告されている。

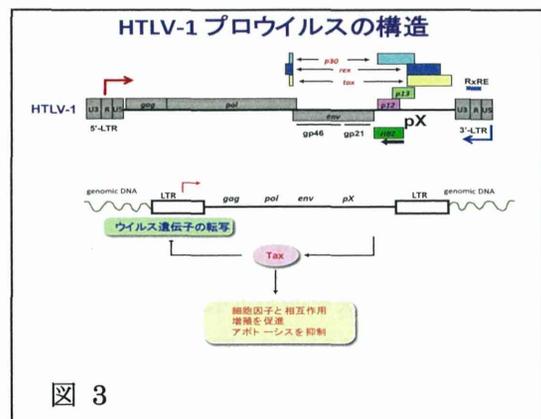


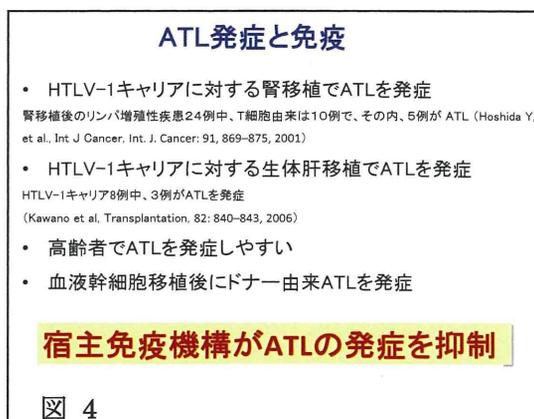
図 3

## 3. HTLV-1 感染細胞の特性

HTLV-1 は生体内では、主に CD4 陽性 T リンパ球に感染しているが、その中でも特にエフェクター・メモリー T リンパ球、制御性 T リンパ球に感染している。HTLV-1 は母乳、精液を介して感染が起こるが、母乳や精液中の T リンパ球はエフェクターメモリーの形質を持っている。このため、HTLV-1 は、エフェクター・メモリー T リンパ球に感染することによって母乳、精液中に移行し、次の感染を可能にしていることが予想される。

#### 4. HTLV-1 感染と免疫

ATLの発症年齢は約67歳と高齢であり、多くの場合、母児感染によって感染した感染者から発症すると考えられている。そのため、長い潜伏期間に加えて加齢による免疫低下が発症に関連することが予想される。生体肝移植を受けた8名のHTLV-1キャリアの内、3名が移植後、ATLを発症したことが報告されている。また腎移植後に発症した24例のリンパ増殖性疾患の内、5例がATLであったことも報告されている(図4)。以上のことから移植による免疫抑制がATL発症と関連することが明らかになっている。



#### 5. HTLV-1 感染と腎移植

腎移植とHTLV-1感染を考える際には陽性ドナーから陰性レシピエントへの移植の場合と、陽性レシピエントへの移植を考える必要がある。陽性ドナーから陰性レシピエントへの移植の際は、新規感染が必ず起こると予想される。また移植後の免疫抑制、移植に伴う免疫反応により感染細胞の活性化、増殖が起こることも考えられる。ATLの発症に長い潜伏期間が必要であることが予想されることからATLの危険性は少ないが、HAMの発症の危険性は存在

する。一方、陽性レシピエントに移植を行う場合は、レシピエントは既に潜伏期間にあり、感染細胞がある程度の期間、生体内に存在したことが予想されるため、ATL発症の危険性を考慮に入れる必要があるであろう。移植後に行われる免疫抑制療法はATL発症を促進するかもしれない。ATLの発症には長い潜伏期間が必要であることを考えると、陽性レシピエントは移植後、長期間フォローすることが必要になるであろう。

## II. HAM患者レジストリによる全国疫学調査から腎移植におけるHAMの臨床的特徴

### 1. HAMねっと登録状況

平成24年3月1日から「HAMねっと」申し込みを開始し、平成27年3月3日時点で515名の申し込みがあり、うち409名が登録、390名の電話聞き取りを完了した。本報告では、390名のうち対象者が該当年度で死亡した場合、聞き取り調査が困難であったりしたなどの理由で調査出来ない場合などを分析対象から除外し、1回目の調査が完了した383名を分析対象とした。

### 2. HAM登録患者の属性・特徴

表1に登録患者の属性を示した。計383名の性別は、男性25.8%、女性74.2%であり、平均年齢は62.2(±10.7)歳であった。平均発症年齢は44.2(±14.9)歳、平均診断年齢は51.8(±13.1)歳で、発症から診断までに平均で7.6(±8.3)年が経過していた。平均罹病期間は17.9(±11.3)年であった。初発症状としては歩行障害が全体の81.9%と最も多く、

次いで排尿障害（38.5%）、下肢の感覚障害（13.9%）であり、初発症状の排尿障害で男女差が認められた（男性 24.2%、女性 43.5%、 $p<0.01$ ）。歩行障害以外の HAM の症状および治療状況については、排尿および排便障害では投薬治療の割合が最も多かった。足のしびれは 48.2% の患者が常にあり、「ときどきある」も含めると 3 分の 2 の患者にみられた。足の痛みについては 23.3% の患者が常にありと回答していた（表 1）。登録患者の中で、輸血歴がある者は全体の 19.1% であり、1986 年以前の輸血歴があるものは 14.9% であった（表 1）。

### 3. 運動障害の進行速度

運動障害の進行速度を検討するため、運動障害発現年齢から OMDS 各グレードまでの移行期間を算出した（表 2、図 5）。発症から片手杖歩行レベル（OMDS grade 5）まで平均 10.35 年、両手杖歩行レベル（OMDS grade 6）まで平均 14.27 年、歩行不能（OMDS grade 9）まで平均 18.21 年であった。Grade 9 までは移行期間が単調増加しているが、Grade 10 以上は、Grade 9 よりも平均移行期間が短い傾向が観察された。

### 4. 急速進行性 HAM 患者の特徴

運動障害発現から OMDS の grade 5（片手杖歩行レベル）への移行年数が 2 年以下の「急速進行群」の属性について検討したところ（表 3）、急速進行群の方が、非急速進行群と比較して、年齢、運動障害発現年齢、診断年齢、発症年齢は有意に高く、発症から診断までの年数ならびに罹病期間は有意に短かった

（ $p<0.001$ ）。さらに、OMDS および HAQ-DI についても急速進行群の方が有意に高かった。また、急速進行群で輸血歴のある割合が有意に高かった（表 3）。

### 5. 輸血歴の有無と患者の属性・特徴

1 年目調査時点での輸血歴の有無と登録患者の属性との関連を表 4 に示した。輸血歴がある者は、輸血歴が無い者に比べて、年齢、発症年齢および診断年齢が有意に高かった（ $p<0.01$ ）。さらに、OMDS および HAQ-DI についても輸血歴がある群は無い群に比べて有意に高かった（ $p<0.05$ ）（表 4）

表 1. HAM 登録患者の属性、特性 (n=383)

		全体		男性		女性	
性別		383	(100.0%)	99	(25.8%)	284	(74.2%)
年齢		62.15	±10.69	62.84	±10.57	61.92	±10.74
発症年齢		44.15	±14.92	44.85	±15.33	43.91	±14.79
診断年齢		51.76	±13.08	52.29	±13.99	51.58	±12.76
発症から診断までの年数		7.61	±8.33	7.44	±8.82	7.68	±8.16
罹病期間		17.92	±11.32	17.99	±11.91	17.90	±11.13
初発症状	歩行障害	313	(81.9%)	85	(85.9%)	228	(80.6%)
	排尿障害	147	(38.5%)	24	(24.2%)	123	(43.5%)
	下肢の感覚障害	53	(13.9%)	11	(11.1%)	42	(14.8%)
	その他	115	(30.0%)	31	(31.3%)	84	(29.6%)
輸血歴	あり	73	(19.1%)	15	(15.2%)	58	(20.4%)
	うち1986年以前	57	(14.9%)	11	(11.1%)	46	(16.2%)
	不明	3	(0.8%)	1	(1.0%)	2	(0.7%)
排尿障害	なし	29	(7.6%)	9	(9.1%)	20	(7.1%)
	投薬	234	(61.3%)	68	(68.7%)	166	(58.7%)
	導尿	108	(28.3%)	20	(20.2%)	88	(31.1%)
	他者管理	11	(2.9%)	2	(2.0%)	9	(3.2%)
排便障害	なし	87	(22.8%)	32	(32.3%)	55	(19.4%)
	投薬	256	(67.0%)	60	(60.6%)	196	(69.3%)
	浣腸	33	(8.6%)	6	(6.1%)	27	(9.5%)
	他者管理	6	(1.6%)	1	(100.0%)	5	(1.8%)
足のしびれ	なし	125	(32.7%)	34	(34.3%)	91	(32.2%)
	ときどきある	73	(19.1%)	18	(18.2%)	55	(19.4%)
	常にある	184	(48.2%)	47	(47.5%)	137	(48.4%)
足の痛み	なし	215	(56.3%)	64	(64.6%)	151	(53.4%)
	ときどきある	78	(20.4%)	18	(18.2%)	60	(21.2%)
	常にある	89	(23.3%)	17	(17.2%)	72	(25.4%)

\*\*： p<0.01

表 2. 運動障害発現年齢から OMDS の各グレードまでの移行期間

OMDS のグレード	n	平均値	SD	中央値
1	374	1.2	2.36	1
2	370	1.45	2.72	1
3	354	3.69	4.79	2
4	345	7.03	6.57	5
5	299	10.35	8.06	9
6	172	14.27	8.63	13.5
7	108	15.76	9.38	14
8	79	17.3	9.98	17
9	52	18.21	10.91	18.5
10	33	16.03	10.05	18
11	15	12.33	9.75	12
12	13	13.54	11.18	13
13	10	13.6	12.65	12

表 3. 急速進行性 HAM 患者の属性

(運動障害発現から OMDS Grade5 までの移行年数が 2 年以下)

		急速進行群 (n=74, 19.7%)	非急速進行群 (n=302, 80.3%)	p 値
性別	男性	16 (21.6%)	81 (26.8%)	0.36
	女性	58 (78.4%)	221 (73.2%)	
年齢		65.5 ±9.42	61.2 ±10.8	0.002 **
運動障害発現年齢		55.9 ±11.2	42.6 ±14.2	<0.001 ***
診断年齢		57.7 ±11.2	50.2 ±13.1	<0.001 ***
発症から診断までの年数		2.32 ±3.71	8.81 ±8.40 ※ <sup>1</sup>	<0.001 ***
罹病期間		10.1 ±7.35	19.7 ±11.2	<0.001 ***
初発症状	歩行障害	64 (86.5%)	245 (81.1%)	0.28
	排尿障害	27 (36.5%)	116 (38.4%)	0.76
	下肢の感覚障害	11 (14.9%)	42 (13.9%)	0.83
納の運動障害重症度		6.70 ±2.36	5.73 ±2.33	0.001 **
HAQ-DI		1.42 ±0.65	1.11 ±0.70	<0.001 ***
輸血歴	あり	23 (31.1%)	48 (16.0%) ※ <sup>1</sup>	0.003 **
	うち 1986 以前	18 (24.3%)	38 (12.7%) ※ <sup>1</sup>	0.012 *

※1: 非急速進行群の n について、n=300

\*: p<0.05, \*\*: p<0.01, \*\*\*: p<0.001

表 4. HAM 患者の輸血歴の有無と属性

		輸血歴あり (n=73, 19.2%)		輸血歴なし (n=307, 80.8%)		p 値
性別	男性	15	(20.5%)	83	(27.0%)	0.255
	女性	58	(79.5%)	224	(73.0%)	
1 年目調査時の年齢 (平均±SD)		65.7 ±11.2		61.3 ±10.4		0.002
発症年齢 (平均±SD)		48.7 ±14.8		43.1 ±14.8		0.004
診断年齢 (平均±SD)		55.9 ±11.7		50.8 ±13.2		0.003
発症から診断までの年数 (平均±SD) <sup>※1</sup>		7.1 ± 7.1		7.7 ±8.6		0.557
1 年目調査時の罹病期間 (平均±SD) <sup>※2</sup>		16.7 ±10.4		18.2 ±11.5		0.337
初発症状	歩行障害あり	63	(86.3%)	248	(80.8%)	0.272
	歩行障害なし	10	(13.7%)	59	(19.2%)	
	排尿障害あり	31	(42.5%)	116	(37.8%)	0.460
	排尿障害なし	42	(57.5%)	191	(62.2%)	
	下肢の感覚障害あり	11	(15.1%)	42	(13.7%)	0.758
	下肢の感覚障害なし	62	(84.9%)	265	(86.3%)	
1 年目調査時の OMDS (平均±SD)		6.40 ±2.67		5.79 ±2.28		0.049
1 年目調査時の HAQ-DI (平均±SD)		1.35 ±0.75		1.12 ±0.68		0.014

※1: 輸血歴あり n=72、輸血歴なし n=306 ※2: 輸血歴あり n=72

\*: p<0.05, \*\*: p<0.01

表 5. 生体腎移植後 HAM 患者の臨床的特徴

症例 No.	移植から発症までの期間	発症後の運動障害の進行速度	現在の OMDS
1	1 年以内	3 ヶ月で歩行不能	9
2	1 年以内	1 年以内に両手杖歩行	8
3	2 年	1 年以内に両手杖歩行	6
4	2 年以内	2 年以内に片手杖歩行	5
5	5 年	3 年以内に片手杖歩行	5

\* OMDS: Osame's Motor Disability Scale 納の運動障害重症度

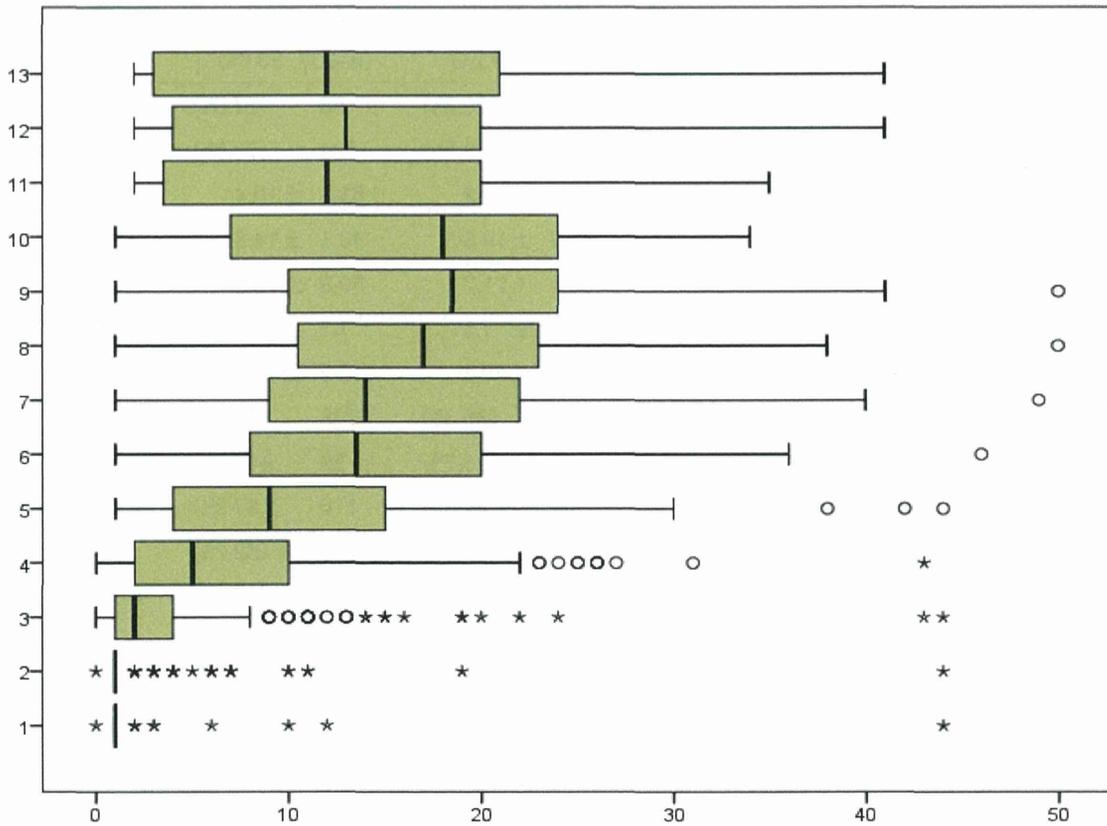


図 5. 脳の運動障害重症度：運動障害発現年齢からの移行期間

### Ⅲ. HTLV-1 陽性ドナーからの生体腎移植により術前陰性レシピエントに発症する HAM

#### 1. D+/R-生体腎移植後のレシピエントの HAM 発症率

本学で把握している D+/R-生体腎移植後の HAM 発症例は 5 例であった。期間中に施行された生体腎移植症例のうち、腎移植臨床登録集計報告に報告されている D+生体腎移植症例は 64 例であった。術前 HTLV-1 抗体検査未実施または不明例は 4072 例あり、推定 D+症例数は 36 例と算出した(図 6)。以上から、推定発症率①は  $5 / 64 = 7.8\%$ 、推定発症率②は  $5 / (64 + 36) = 5\%$ と算出した(図 7)。

#### 2. D+/R-生体腎移植後のレシピエントの HAM の特徴

上記 HAM5 例の特徴を表 6 に示す。5 例とも移植後比較的早期に発症し、HAM 発症後の病状の進行も急速であった。症例 1 から 4 の 4 例は移植後 1-2 年以内に発症し、発症後は 1-2 年の経過で急速に歩行困難に陥っており、一般的な HAM と比べて急速な経過をとっていた。

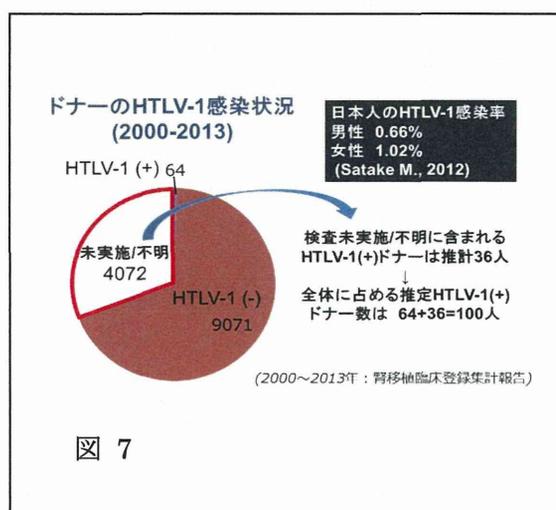
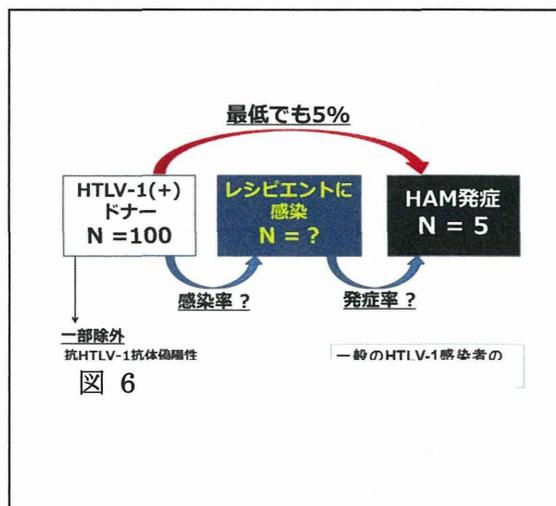


表 6. D+/R-生体腎移植 HAM の発症時期と運動障害の進行

症例	移植から発症までの期間	発症後の運動障害の進行	OMDS*
1	1年以内	3か月で歩行不能、車いす	9
2	1年以内	1年以内に両手杖で数歩レベル	8
3	2年	1年以内に両手杖歩行	6
4	2年以内	2年以内に杖歩行	5
5	5年	3年以内に杖歩行	5

\* OMDS: Osame's Motor Disability Scale 納の運動障害重症度

#### IV. 日本移植学会の腎移植登録からの解析

レシピエントについて、移植実施年別の ATLA 抗体陽性例およびその内訳 (%) は以下のようになった。抗体陽性例は年間 20 例前後みられている。2007 年頃から、未施行の割合が減少傾向にある(図 8)。

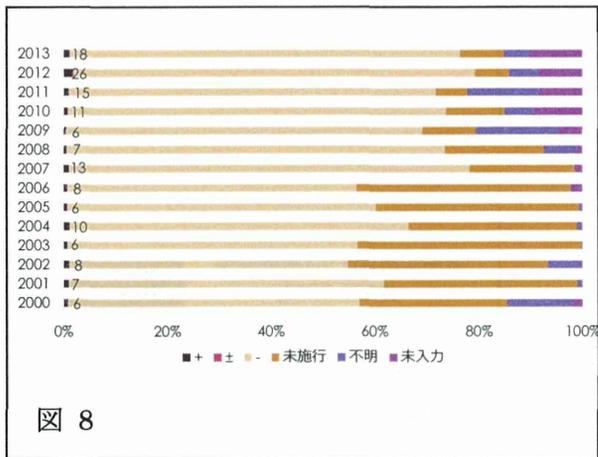


図 8

ドナーについても同様に示す(図 9)。

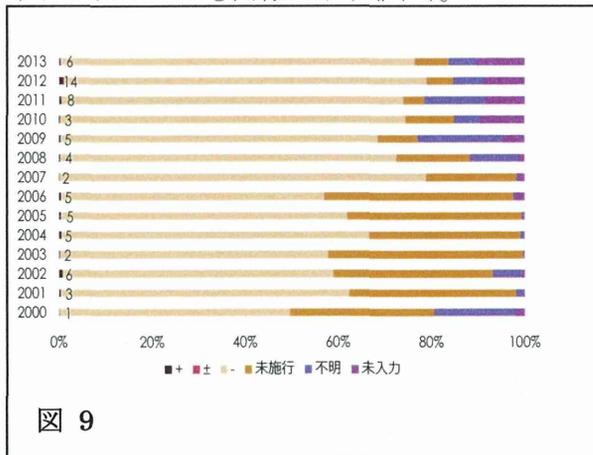


図 9

これらの症例について、ドナーとレシピエントの組み合わせを生体腎、献腎別にクロス表にした結果は以下のようになった。生体腎については、ドナー (+) からレシピエント (+) が 43 例、ドナー (+) からレシピエント (-) が 23 例、ドナー (-) からレシピエント (+) が 74 例みられた(図 10)。

		ドナー ATLA抗体						
		+	±	-	未施行	不明	未入力	合計
レシピエント ATLA抗体	+	43	0	74	1	3	0	121
	±	0	1	3	0	0	0	4
	-	23	3	8967	302	147	9	9451
	未施行	2	0	204	2468	8	4	2686
	不明	0	0	76	11	669	1	757
	未入力	0	0	6	1	3	610	620
合計		68	4	9330	2783	830	624	13639

図 10

献腎については、以下に示すように、ドナー (+) からレシピエント (-) の症例はみられず、ドナー (-) からレシピエント (+) が 22 例みられた。ドナー (+) からレシピエント (+) が 1 例登録されていたが、入力ミスかどうかの確認はまだなされていない(図 11)。

		ドナー ATLA抗体						
		+	±	-	未施行	不明	未入力	合計
レシピエント ATLA抗体	+	1	0	22	0	2	1	26
	±	0	1	1	0	0	0	2
	-	0	0	1231	100	89	9	1429
	未施行	0	0	357	306	45	2	710
	不明	0	0	70	4	95	3	172
	未入力	0	0	3	0	1	81	85
合計		1	1	1684	410	232	96	2424

図 11

また、レシピエント追跡調査データから、HAM に関する記載がないかどうか検索を行ったところ、1 例、死因に「HTLV-1 関連 ミエロパチー」との記載がみられた。この症例は 1997 年の移植症例であり、2011 年に死亡と登録されているが、移植時の詳細登録で ATLA 抗体情報は得られていなかった。

合併症としては、「その他のウイルス感染症」に、「HAM」が 2 例、「HTLV1」1 例の記載がみ

られた。「HTLV1」と記載された症例は、1999年2月の移植症例であり2014年1月に生存生着が確認されている。「HTLV1」診断時期は不明であり、ATLA抗体はドナー（-）からレシピエント（+）の症例であった。「HAM」と記載された1例は2005年1月の移植症例であり2007年4月にHAM発症であった。2013年12月に生存生着が確認されており、ATLA抗体検査はドナー（+）からレシピエント（-）の症例であった。もう1例の「HAM」は2012年6月の移植症例であり、2013年10月にHAM発症、2014年12月に生存生着が確認されている。

ATLA抗体検査はドナー（+）からレシピエント（-）の症例であった。さらに、「その他の合併症」の記載を確認したところ、「HTLV-1関連脊髄症」1例の記載があった。2012年8月の移植症例であり、2013年1月にHAM発症、2014年12月に生存生着と報告されているが、ATLA抗体検査は未施行の症例であった。

レシピエント追跡調査では、その他の合併症の内容については任意項目となっていることもあり、現在登録されているデータからの集計では過小報告となっている可能性が高い。

## V. 今後の課題

### 1. 腎移植症例の既登録データを用いた解析

既登録データ 日本移植学会登録委員会で、腎移植患者の新規登録と追跡調査を毎年行っており、結果のまとめは臓器移植ファクトブックとして日本移植学会ホームページに毎年掲載されている。臓器移植ファクトブック2014

(<http://www.asas.or.jp/jst/pdf/factbook/factbook2014.pdf>)によると、2013年の1年間で生体腎移植1431例(90.2%)、献腎移植155例(9.8%)、合計1586例が施行され、このうちHTLV-1陽性者はレシ

ピエントで1.1%(検査された1009人中15人)、ドナーで0.4%(検査された1017人中6人)と報告されている。腎移植患者の累積追跡調査データでは、生存生着中が13814例、生存しているが移植腎は廃絶している症例が4567例、生存しているが移植腎の転帰が分からない症例が2581例、すでに死亡している症例が3927例、追跡不能が2061例であった。このデータには、ドナーおよびレシピエントのHTLV-1抗体、生年月日、性別、腎移植施設、腎移植日、生体腎移植あるいは献腎移植の別、身長、体重、ドナーとレシピエントの続柄、ABO血液型、HLA、免疫抑制薬、合併症、移植腎生着、患者生存などの項目が含まれている。(表7)

#### 対象

2000～2013年の腎移植実施症例は

D(+) → R(-) 23症例

D(+) → R(+) 44症例

D(-) → R(+) 96症例

D(-) → R(-) その他症例であった。

#### 方法

既登録データから、HAMやATL発症率、患者生存率、移植腎生着率、発症リスクに関与する因子をこの4群を対象に比較検討する。

### 2. 腎移植症例以外の結果との比較

透析患者など他の腎代替療法の既報と腎移植の既登録データから得られた上記の結果を比較検討し、腎代替療法選択時の一助とする。

臓器移植や免疫抑制療法を受けている症例のHAMやATL発症リスクは、そうでない症例と違う可能性がある。腎移植以外の臓器移植、造血幹細胞移植の既登録データと腎移植の既登録データを比較検討し、移植や免疫抑制療法がHAMやATL発症リスクに与える影響を検討する。

### 3. 対象施設への予後調査と血液検体による調査

多施設共同研究として、対象施設への予後調査と血液検体による調査を計画する。

対象

2000～2013年の腎移植実施症例

D(+) → R(-) 23 症例

D(+) → R(+) 44 症例

D(-) → R(+) 96 症例

#### 1) 腎移植前陰性レシピエントの HTLV-1 感染判定

HTLV-1 抗体には、種々の測定法がある。疑陽性や判定保留症例をできるだけ少なくできる検査法を設定する。スクリーニングの抗体検査と確認のウエスタンブロット法による HTLV-1 抗体測定を行う。また PCR 法も併用し、HTLV-1 感染を判定する。

#### 2) ドナーとレシピエントの血液検体を用いたプロウイルス量の測定

プロウイルス量の多少により、HTLV-1 感染リスクおよび HAM や ATL 発症リスクが異なる可能性がある。プロウイルス量別に HTLV-1 感染率および HAM や ATL 発症率を検討する。

#### 3) ドナーとレシピエントの予後調査

HAM と ATL 発症の有無、重症度、患者生存と移植腎生着などを調査する。プロウイルス量の多少などに加えて、宿主免疫の違いにより発症リスクが異なる可能性がある。免疫抑制療法や拒絶反応治療歴などの違いにより発症リスクが異なるか検討する。

調査に際して必要な手順

対象施設において、上記調査を行うに際して、多施設共同研究実施計画書の作成、各施設での研究計画書作成と承認、対象患者への説明と調査への同意手続き、検体搬送や測定等の研究に必要な作業の打ち合わせと費用の手配が必要となる。

#### 4. 調査に際して必要な支援

当該患者・家族および医療施設への相談支援体制が望まれる。相談可能な施設の紹介も含めた説明文書や診療マニュアルの配布などが考えられる。

### 5. 調査結果の公表

調査結果は報告書で報告し論文化すると共に、関連学会での教育セミナーやシンポジウムでの発表を予定している。得られた結果を元に指針を作成し、移植施設に通知し、ガイドラインや教科書などに反映させる。

**表 7. HAM および ATL 発症に関する検討項目**

---

移植前	生年月日, 性別, 腎移植施設, 腎移植日, 身長, 体重, 続柄,
患者背景	ABO 血液型, HLA, HTLV-1 抗体など
HAM 発症率	診断の有無, 診断日, 最終確認日
ATL 発症率	診断の有無, 診断日, 最終確認日
患者生存率	死亡の有無, 死亡日, 最終確認日, 死因
移植腎生着率	移植腎生着の有無, 移植腎廃絶日, 最終確認日, 廃絶理由
移植後因子	移植後年数, 免疫抑制薬, 急性拒絶反応, 合併症など

---

**表 8. 予後調査の検討項目**

---

D(+) → R(-)例の HTLV-1 感染率	HTLV-1 感染判定
プロウイルス量と感染および発症リスク	プロウイルス定量
HAM 発症率	診断の有無, 診断日, 重症度, 最終確認日
ATL 発症率	診断の有無, 診断日, 重症度, 最終確認日
患者生存率	死亡の有無, 死亡日, 最終確認日, 死因
移植腎生着率	移植腎生着の有無, 移植腎廃絶日, 最終確認日, 廃絶理由
移植後因子	移植後年数, 免疫抑制薬, 急性拒絶反応, 合併症 など

---